

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE 295 N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

JEAN DÉGUISON

Né le 7 Mai 1892, à Vichy (Allier)

L'ACTION DE L'ANTIPYRINE

CHEZ

LES DIABÉTIQUES

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

JEAN DÉGUISON

Né le 7 Mai 1892, à Vichy (Allier)

L'ACTION DE L'ANTIPYRINE

CHEZ

LES DIABÉTIQUES

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale.	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	De LAPERSONNE
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J -L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SÉRGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri). . .	Chimie biologique.
ALGLAVE.	Pathologie chirurgi- cale.	LARDENNOIS. . .	Pathologie chirurgi- cale.
AUBERTIN.	Pathologie médicale.	LE LORIER.	Obstétrique.
BASSET.	Pathologie chirurgi- cale.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngolo- gie.
BAUDOUIN.	Pathologie médicale.	LEMIERRE.	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.	LÉVY-SOLAL. . . .	Obstétrique.
BLANCHETIERE. . .	Chimie biologique.	LHERMITTE. . . .	Pathologie mentale.
BRANCA	Histologie.	LIAN.	Pathologie médicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	MATHIEU.	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET.	Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER.	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurgi- cale.	MOCQUOT.	Pathologie chirurgi- cale.
CHAMPY.	Histologie.	MONDOR.	Pathologie chirurgi- cale.
CHIRAY.	Pathologie médicale.	MOURE.	Pathologie chirurgi- cale.
CLERC.	Pathologie médicale.	MULON.	Histologie.
DEBRÉ.	Hygiène.	PHILIBERT.	Bactériologie.
I. de JONG.	Anatomie pathologi- que.	RIBIERRE	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.	RICHET Fils. . . .	Physiologie.
ÉCALLE	Obstétrique.	ROUVIÈRE.	Anatomie.
FIESSINGER.	Pathologie médicale.	STROHL.	Physique médicale.
FOIX.	Pathologie médicale.	TANON.	Pathologie médicale.
GARNIER.	Pathologie expéri- mentale.	TIFFENEAU	Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER.	Pathologie médicale.	VAUDESCAL. . . .	Obstétrique.
HEITZ-BOYER. . . .	Urologie.	VERNE.	Histologie.
HOVELACQUE. . . .	Anatomie.	VILLARET.	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.	WELTER.	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
CAMUS	Physiologie.	RETTERER.	Histologie.
GOUGEROT.	Pathologie médicale.	ROUSSY	Anatomie pathologi- que.
GUÉNIOT.	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE.	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.	RATHERY.	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
LÉRI.	Clinique médicale.	TERRIEN.	Clinique ophtalmologique.
LEPER.	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
N...		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

MORT POUR LA FRANCE LE 3 AOUT 1918

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*En témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection.*

A MA FEMME

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR CARNOT

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HOPITAL BEAUJON

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

• OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*En remerciement du grand honneur
qu'il nous a fait de bien vouloir
accepter la présidence de cette
thèse.*

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RATHERY

MÉDECIN DE L'HOPITAL TENON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a inspiré ce travail et guidé
de ses précieux conseils.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Historique

Dans la littérature médicale de nombreuses observations ayant trait à l'action de l'antipyrine dans le diabète peuvent être relevées. C'est ainsi que 3 ans après la découverte de ce médicament en 1884 par Knorr de Munich, un auteur suisse, GÖNNER, de Zurich, signala le premier la disparition de la glycosurie obtenue chez un diabétique. Souffrant en même temps de rhumatismes, ce malade fut par hasard traité par l'antipyrine et dix jours après le commencement de la cure, après un emploi total de 27 grammes de ce médicament, Gönner put constater la disparition complète des soixante grammes de sucre par litre reconnus antérieurement par l'analyse des urines.

Gönner s'était contenté simplement de publier l'amélioration obtenue par l'emploi de l'antipyrine dans un cas isolé, mais c'est l'Ecole française et notamment : Germain Sée, Huchard et Albert Robin qui surent les premiers étudier l'action et discuter

dans des communications souvent passionnées aux Sociétés, les résultats que l'on pouvait attendre de la médication antipyrrique.

Dès la découverte du médicament, de nombreux savants et parmi eux Robin, étudièrent l'influence exercée sur la nutrition par l'antipyrine et également son rôle direct de dépresseur, de modérateur du système nerveux.

HUCHARD, dans une communication à la Société de Thérapeutique le 11 avril 1888, rappelle tout d'abord l'influence favorable de l'antipyrine dans les polyuries d'origine bulbaire, puis il présente le cas d'un diabétique très polyurique (10 litres), qui, sous l'influence du même médicament, vit la quantité de ses urines notablement baissée (3 lit. 900). Si l'auteur est très affirmatif dans ses conclusions pour proclamer le succès thérapeutique de l'antipyrine dans le traitement de la polyurie, par contre, il entoure l'observation de son diabétique guéri de grandes restrictions, estimant qu'un seul fait n'est pas suffisant pour justifier l'indication thérapeutique.

Huchard faisait uniquement de l'antipyrine un médicament des affections bulbaires, tandis que LÉPINE et PORTERET à la même époque montrèrent, par une expérience *in vitro*, l'action d'arrêt exercée directement par elle sur la cellule hépatique. Après avoir pris et finement broyé un gros foie, ils le firent macérer pendant quatre heures dans une solution concentrée d'antipyrine et remar-

quèrent que le sucre avait notablement diminué, alors que le glycogène était augmenté. Pour ces derniers, l'influence sur le système nerveux n'est pas exclusive, l'action sur le parenchyme hépatique est très marquée ; l'antipyrine est bien un obstacle direct à la transformation du glycogène en sucre.

Huchard par cette seule observation et Lépine par son épreuve expérimentale ne font que soupçonner l'influence de la médication antipyrine.

C'est en 1889, aux séances de l'Académie des Sciences du 14 janvier et 9 avril que le mode d'emploi et les indications de l'antipyrine dans le diabète sont posées et que son rôle exact est déterminé. Ces discussions eurent un immense retentissement, puisque après, la plupart des auteurs étrangers : allemands, italiens, anglais et américains, non seulement acceptèrent les conclusions de Germain Sée et Robin, mais essayèrent de justifier la vogue énorme qu'allait prendre ce médicament ; vogue qui conduira fatalement aux abus et fera de l'antipyrine un médicament dangereux, dont l'emploi devra être surveillé très étroitement chez les diabétiques.

Dans toutes ces discussions que soutinrent Germain Sée et Robin, seule, la glycosurie était étudiée et jamais ces auteurs n'envisagèrent l'action de l'antipyrine sur la glycogénèse des hépatiques, qui pourtant était connue depuis 1847 par les découvertes illustres de Claude Bernard et les polémiques célèbres auxquelles elles donnèrent lieu.

PANAS à la même époque, avant même l'exposé

des recherches, présenta deux cas de diabète compliqué de cataracte double, où, grâce à l'antipyrine, les interventions furent parfaitement rendues possibles sans aucune complication ensuite. D'après cet auteur l'action de l'antipyrine à la dose de 3 grammes est prompte et réussit là où le régime et les autres médicaments ont échoué. Mais si Panas reconnaissait les bons effets du médicament ; il remarquait pourtant : « que les malades continuaient à exhaler une odeur aigre par la bouche si habituelle aux diabétiques » et en concluait que « si l'antipyrine avait agi pour faire disparaître la présence du glucose dans les urines, cette substance devait laisser subsister la glycohémie, à un taux inférieur, il est vrai, mais suffisant pour que les produits de combustion de la matière sucrée soient encore exhalés par le poumon. C'est là une question que les études hématologiques ultérieures pourront seules tirer au clair ».

Dès 1887, GERMAIN SÉE et GLEY commencent leurs recherches expérimentales. Après avoir rendu des chiens glycosuriques en leur donnant de la phloridzine (1 gramme par kilo), ils soumettent ces animaux à divers modes de traitement usités dans le diabète : le bicarbonate de soude, l'arsenic, le bromure de potassium ; mais si ces derniers n'étaient que peu ou pas efficaces, par contre l'antipyrine produisit une baisse très sensible de la glycosurie. Employée ensuite chez dix-huit diabétiques, ils constatèrent les résultats excellents de la

médication associée au régime. Non seulement la glycosurie diminuait et même cessait, mais encore : furoncles, névralgies, prurit, adipose même, étaient irrémédiablement guéris.

Les travaux de Robin, Lépinc, Wiczkowski relataient déjà le ralentissement considérable des échanges nutritifs ; le rôle modérateur de ce médicament expliquait ainsi pour G. SÉE les bons résultats obtenus. L'antipyrine devenait ainsi : « le seul médicament jouissant de ce pouvoir d'épargner la destruction des tissus et de réduire la formation de l'urée et du sucre, tout en exagérant le taux de l'acide urique ».

C'est un médicament d'épargne empêchant la dénutrition, un médicament de « ralentissement de la nutrition ». Mais cet auteur n'acceptait pas la doctrine régnante alors du diabète, considéré comme dû à un ralentissement de la nutrition, au contraire, la maladie était due à un excès de formation du glucose, à une hyperglycémie résultant d'un trouble du fonctionnement hépatique. Le régime devait alors diminuer la source même de la glycogénèse, l'action modératrice de l'antipyrine sur le système nerveux commandant le fonctionnement du foie et obtenue par elle, devenait le traitement idéal du diabète. Quant aux méfaits mêmes dus à l'antipyrine, à l'albuminurie, possible, souvent déterminée par l'irritation du rein, G. Sée ne croit pas à sa possibilité qu'il qualifie même de légende.

ALBERT ROBIN (Séance du 9 avril 1889 de l'Académie de Médecine), expose les résultats, les indications et contre-indications de la médication antipyrétique ainsi que les accidents possibles que pouvait entraîner son emploi prolongé. Pourtant, malgré cela et peut-être parce que ces derniers furent insuffisamment étudiés, les abus et leurs conséquences ne tardèrent pas à s'observer. C'est alors qu'à cette même séance, Robin insiste sur les dangers de cette médication : « L'antipyrine n'est pas un médicament que l'on puisse administrer d'une manière indifférente ; son action paraît dès l'abord presque prodigieuse et l'on serait tenté, après quelques essais d'en faire comme le médicament spécifique du diabète. Il n'en est rien et son rôle est plus modeste, tout en n'étant pas sans inconvénients dans quelques cas qu'il s'agit de bien préciser, pour que les insuccès qui ne manqueront pas de se produire ne viennent pas compromettre l'avenir d'une médication qui influence si profondément deux des symptômes les plus importants du diabète : la polyurie et la glycosurie ».

Il apporte en outre quatre observations où ces méfaits sont particulièrement bien mis en relief. Dans celles-ci dès le 7^e jour environ de la médication antipyrétique des traces d'albumine apparaissent dans les urines et le traitement abandonné, aussitôt le temps d'arrêt qu'il avait imprimé au diabète fait place à un retour de la maladie à son taux primitif. Ce qui permet à Robin de conclure : « L'antipy-

rine est un médicament qui agit énergiquement sur la glycosurie mais ne la guérit pas ; il a exercé sur la glycosurie, la polydipsie, la polyphagie et la polyurie une action suspensive des plus marquées qui doit être prise en sérieuse considération ». Il conseille une dose moyenne de 3 grammes chez les diabétiques simples, dose qu'il réduit à 2 grammes chez les diabétiques albuminuriques et « comme d'autre part l'antipyrine paraît augmenter dans des proportions inusitées l'acidité de l'urine, il me paraît utile de l'associer au bicarbonate de soude dans la proportion de deux parties d'antipyrine pour une de bicarbonate ».

Certainement Robin s'est inquiété de l'albuminurie « albuminurie transitoire, il est vrai, mais dont l'entrée en scène a cependant quelque chose d'inquiétant en ce sens qu'elle traduit un nouveau trouble de nutrition qui est toujours préjudiciable au diabétique ». Mais elle n'est nullement une contre-indication « elle ne doit pas priver du bénéfice de l'antipyrine même les diabétiques albuminuriques » tout au plus doit-on réduire la dose.

L'antipyrine, pour Robin, est ainsi un médicament bien commode, puisqu'on peut à volonté en faire varier les doses et alterner son emploi avec le régime. Lorsque le malade sera fatigué plus tard de ce régime, et s'il réclame qu'on lui apporte quelques adoucissements, on pourra reprendre alors l'antipyrine pendant une huitaine de jours.

Les avantages du médicament dans le traitement

du diabète se résument pour l'auteur aux propositions suivantes :

« 1° On doit l'employer au début du traitement pour modérer sûrement et vite une glycosurie et une polyurie considérable.

2° Il permet de suspendre le régime chez les diabétiques qui en sont fatigués et cela sans que le malade perde le bénéfice de la contrainte qu'il a imposée à son estomac.

3° Il est indiqué quand le régime longtemps continué ne peut plus faire baisser la glycosurie et la polyurie.

4° Il doit être combiné au régime en une sorte de médication alternante.

5° L'usage enfin en sera contre-indiqué si dès le début de son emploi le sucre ne baisse pas rapidement et si la densité de l'urine tend à s'élever.

L'albuminurie ne constitue pas une contre-indication absolue, mais sa présence implique seulement une question de dose et de durée. L'antipyrine peut donc rendre les plus grands services à la plupart des diabétiques, elle est appelée à prendre une place importante dans leur traitement ; mais comme tous les médicaments actifs, c'est une arme à deux tranchants qu'il faut savoir manier habilement et dont il serait imprudent de se servir dans tous les cas ».

Les conclusions de Germain Sée et d'Albert Robin furent très peu discutées et bien que la controverse fut reprise à l'Académie de Médecine les 14, 21 et 28 mai, et le 4 juin 1889, tous les médecins admirent d'emblée et sans contester les règles du traitement.

WORMS seulement émit l'idée suivante : « Il paraît fort possible que l'antipyrine ne diminue la glycosurie qu'en provoquant l'hyperglycémie. Or, le passage d'une quantité exagérée de sucre dans les urines est moins défavorable que sa rétention dans le sang ». Ce fut la seule critique aux conclusions des auteurs précédents.

Les américains RIGGS et FRED 'K. DEMAREST, en 1892, admettent les bienfaits de la médication et lui font jouer même un rôle durable dans le traitement du diabète.

DUJARDIN-BEAUMETZ, en 1895, dans son *Dictionnaire de Thérapeutique* admet l'efficacité de l'antipyrine telle que Robin l'avait décrite.

En 1904, dans son *Manuel de Pathologie interne* DIEULAFOY qualifie le médicament de merveilleux et alterne son emploi avec la médication arsenicale.

Lorand et Hans Lungwitz, de Berlin, Otto Hezel, de Wiesbaden, Elliott P. Joslin, de Philadelphie, Henri Jean et Frédéricq, de Liège, etc..., mentionnent tous les bons résultats obtenus avec l'antipyrine.

Il faut en arriver enfin à la période contempo-

raine pour constater les doutes qui se font jour sur le rôle du médicament.

MARCEL LABBÉ, en 1920, dans son traité du Diabète sucré, lui trouve une action très inconstante. MANQUAT, tout en admettant les conclusions de Robin, fait de l'albuminurie une contre-indication presque absolue. LECORCHÉ a vu des améliorations de diabètes aussi nettes avec l'antipyrine qu'avec les alcalins et les opiacés, sans constater une seule guérison. HUTINEL signale les dangers des traitements médicamenteux dans les diabètes infantiles. MOURIQUAND, suspend le remède dès l'apparition des traces d'albumine, qui n'apparaissent qu'au 7^e jour qu'on n'atteindra jamais. Bouchardat enfin sans mentionner spécialement l'antipyrine, n'accorde qu'une valeur minime aux différents médicaments employés dans le diabète.

RATHERY, dans son livre sur le Diabète sucré (Bibliothèque des connaissances médicales), et dans une publication faite à la revue *La Médecine*, se demande si on doit prescrire une thérapeutique médicamenteuse aux diabétiques. « Tout en posant en principe avec Bouchardat que les médicaments jouent un rôle très secondaire dans le traitement du diabète ; il est utile cependant de discerner la valeur thérapeutique d'un certain nombre d'entre eux qui sont encore malheureusement trop souvent employés... L'antipyrine est certainement le médicament le plus employé dans le diabète ». Après avoir indiqué le rôle immense que Brouardel,

Lépine, Huchard et Robin ont fait jouer au remède, l'auteur constate combien la médication a fait fortune et le nombre considérable de ses abus. « Beaucoup de sujets oublient les conseils de prudence donnés par Albert Robin et nous avons maintes fois vu des diabétiques qui prenaient de l'antipyrine à haute dose depuis des mois et qui n'en avaient retiré comme soulagement qu'une néphrite chronique grave ». Pour Rathery, l'antipyrine peut parfois atténuer la glycosurie, l'effet cesse dès qu'on suspend l'usage du médicament, si on continue son emploi on détermine des lésions rénales. On se souviendra, en outre, que beaucoup de comas diabétiques ont été provoqués par des médications intempestives. Pour l'auteur il n'existe qu'un seul traitement du diabète : le régime associé à une hygiène bien comprise.

LOEPER dans son article du *Progrès Médical* du 12 mai 1923, indique d'abord toute la complexité de la pathogénie du diabète ; il mentionne tous les régimes, tous les médicaments successivement imposés aux malades et parmi ceux-ci l'antipyrine antidiabétique remarquable mais dont l'action est inconstante et entraîne des troubles urinaires. Pour connaître la valeur du médicament il est nécessaire de rechercher son action sur le sang, d'étudier la glycémie. Or, si la baisse de la glycosurie est bien constante, les modifications de la glycémie ne sont pas toujours dans le même sens ; tantôt elle s'abaisse parallèlement et proportionnellement à la glycosurie, tantôt elle s'élève, son élévation semblant

à peu près compenser l'abaissement de la glycosurie. Dans quelques cas l'action est nettement anti-glucosique et totale, à la fois sanguine et urinaire ; dans d'autres elle n'a d'action que sur la glycosurie et par conséquent en toute vraisemblance sur la perméabilité du rein au sucre. Après avoir indiqué les actions diverses de l'antipyrine sur le foie, le rein, le système nerveux, Lœper indique le danger du blocage du rein, rendu possible par la médication prolongée, l'obstruction à la perméabilité rénale et c'est pourquoi l'auteur conclut à la nécessité d'ajouter au traitement antipyrrique un autre médicament : l'hexaméthylène tétramine ou formine dont l'action diurétique supprimera ou combattrà les effets nocifs de l'antipyrine sur le rein, tout en ne modifiant pas son rôle antiglycosique.

Le pouvoir diurétique de l'hexaméthylène tétramine est du reste très discuté. Des travaux récents ont insisté sur le rôle de l'urotropine dans la sécrétion rénale et sur son absence complète de pouvoir diurétique.

Nous résumerons nos recherches bibliographiques en disant que l'antipyrine a joui d'une vogue considérable grâce à G. Sée et Robin. Il a fallu les travaux de Rathery et de Lœper étudiant à la fois l'action de la glycosurie et de la glycémie pour connaître le véritable rôle de ce médicament. Jusqu'à ces deux derniers auteurs en effet, l'examen du sang n'avait pas paru être une nécessité, on se contentait du dosage urinaire plus aisé et plus trompeur.

II

Exposé des Recherches

Si de nos jours l'antipyrine ne connaît plus sa vogue d'il y a une trentaine d'années, elle représente néanmoins une question d'actualité. D'autant plus que les travaux récents permettent d'étudier non seulement son action sur la glycosurie mais encore sur la glycémie.

Son emploi dans le diabète a fait en outre l'objet depuis 3 ans, dans le laboratoire du Professeur agrégé Rathery, de recherches faites avec Mlle Levina et M. Kourilsky ; elles n'ont été publiées que tout récemment. Nous avons pu nous-même examiner un certain nombre de diabétiques et rechercher les effets de l'antipyrine.

Nous remercions M. Rathery, qui a mis à notre disposition les ressources de son laboratoire et de son service de l'hôpital Tenon, et, lui adressons toute notre reconnaissance des précieux conseils dont il nous a guidé.

Dans cette étude nous exposerons :

1° Trois observations de malades où nous avons cherché par le dosage du sucre des urines et du sang quelle était l'action de l'antipyrine sur la glycosurie et la glycémie après plusieurs jours de traitement.

2° Deux observations où nos recherches ont porté spécialement sur l'action du médicament le jour même de son absorption.

3° Une expérience faite sur un chien où nous avons étudié quelles pouvaient être les variations de la glycémie après l'absorption de l'antipyrine.

Nous résumerons ensuite les résultats trouvés et nous nous efforcerons, dans notre conclusion, d'en dégager :

a) l'action de l'antipyrine sur la glycosurie ;

b) l'action de l'antipyrine sur la glycémie.

N. B. — Le dosage du sucre libre et protéidique du sang a été fait sur du plasma fluoré selon la méthode de Gabriel Bertrand modifiée par Bierry et Portier. On en trouvera la description dans la thèse de Mlle Randoin-Fandard.

Le dosage du sucre de l'urine a été fait suivant la méthode de Bertrand type.

III

Observations et Recherches

I^{re} CATÉGORIE D'OBSERVATIONS : ÉTUDE DE L'ACTION DE L'ANTIPYRINE APRÈS PLUSIEURS JOURS DE TRAITEMENT : DOSAGES JOURNALIERS DU SUCRE URINAIRE ET DOSAGE DU SUCRE DU SANG AVANT ET APRÈS LE TRAITEMENT.

Conditions d'expérience.

Pour cette catégorie de malades nous avons procédé de la façon suivante :

1° Nous nous sommes adressé à des malades atteints de diabète simple chez qui la réaction de Gerhardt était négative dans l'urine.

2° Les malades étaient maintenus depuis plusieurs jours à leur limite de tolérance ; ils étaient de ce fait aglycosuriques.

3° Nous provoquons l'apparition de la glycosurie par l'ingestion de 200 grammes de pain.

4° La glycosurie étant permanente après 2 au 3 jours on commençait l'administration de l'antipyrine.

5° Nous avons donné des doses assez fortes de ce médicament : 3 grammes par jour répétés plusieurs jours.

6° Nos dosages sur le sucre urinaire ont été faits journellement.

7° Les dosages sur le sucre libre et protéidique du sang ont été faits avant et après la période où le malade avait ingéré le médicament.

OBSERVATION I

DIABÈTE SIMPLE.

Madame D... âgée de 60 ans, Salle Bouillaud, Hôpital Tenon, Hospitalisée pour algies des membres inférieurs.

a) *Antécédents héréditaires et familiaux* : ils signalent un père mort d'affection cardiaque, quatre frères sont morts en bas âge, deux restent bien portants.

b) *Antécédents personnels et histoire de la maladie* : Le diabète remonte à 19 ans ; il est reconnu à cette époque après une analyse d'urine commandée par suite de polyphagie, polydipsie et prurit vulvaire violent. Auparavant bonne santé apparente.

Depuis cette époque la malade se soigne par intermittences et suit assez régulièrement depuis quelques mois la consultation externe. Aucun amaigrissement. Polyphagie très marquée. Quelques crises d'abondante polyurie. Pas de polydipsie. Chute facile et sans douleurs de toutes les dents depuis 8 ans. Légère dyspnée d'effort.

c) *Examen*. L'aspect général est bon, pas d'amaigrissement, l'abdomen est météorisé, légèrement douloureux à la pression. Sensations de piqûres et de crampes surtout marquées dans les pieds.

A l'examen des différents appareils et organes : le cœur ne présente rien à signaler, les bruits sont normaux.

Les poumons : inspiration un peu prolongée et rude, pas de râles.

Digestif : abdomen météorisé, légèrement douloureux à la pression. Foie non augmenté de volume.

Nerveux et réflexes : Céphalées fréquentes sans horaire fixe. Réflexes faibles mais conservés, pupilles normales.

Tension artérielle : plus élevée au membre inférieur gauche (20-11 Pachon) qu'au droit (19-9).

Analyse des urines le lendemain de l'entrée dans le service :

Volume	1500 cm ³
Sucre par litre.....	9 gr. 00
Sucre par 24 h.....	13 gr. 50
Pas d'albumine.	

d) *Evolution et recherches*.

Les 3 premiers jours : 6, 7 et 8 juin, la malade est mise au régime lacté (2 litres et demi) le sucre cherché chaque jour par l'analyse persiste.

Pendant 5 jours on donne à la malade un régime uvo-lacto-végétarien sans féculents.

Le 14 juin à la fin de cette période le dosage du sucre urinaire est négatif :

Volume en 24 h.	= 1750 cm ³ .
Sucre	= néant.

Pendant 4 jours nous laissons le régime de tolérance suivant qui maintient aussi la malade aglycosurique.

Régime :

Lait	500 gr.
Viande	100 gr.
Beurre	40 gr.
OEufs	3
Légumes verts.....	300 gr.

Nous commençons le 18 juin nos recherches. Nous les indiquerons d'abord puis les résultats seront groupés ensuite :

Recherches.

Le 18 juin :

On ajoute 200 grammes de pain au régime.

Le 19 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Le 20 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Le 21 juin :

On dose le sucre des urines de la veille,

On dose le sucre du sang.

Puis on donne *antipyrine* 2 gr.

Le 22 juin :

On dose le sucre des urines de la veille,

puis on donne *antipyrine* 3 gr.

Le 23 juin :

On dose le sucre des urines de la veille,

puis on donne *antipyrine* 3 gr.

Le 24 juin :

On dose le sucre des urines de la veille,

puis on donne *antipyrine* 3 gr.

Le 25 juin :

On dose le sucre de l'urine.

On donne 1 gr. d'antipyrine

et 1 h. après la prise, on dose le sucre du sang

e) Résultats :

I°) Sucre urinaire

DATES	VOLUME	SUCRE P. LIT.	SUCRE P. 24 H	
Urines du				
18 au 19 juin	1.800	4.13	7.43	on ajoute 200 g. de pain
19 —	1.200	10.7	12.8	
20 —	750 ?	7.13		
21 —	2.000	7.87	15.7	après 2 gr d'antipyr
22 —	2.400	3.27	7.84	— 3 gr. —
23 —	2.000	4.13	8.26	— 3 gr. —
24 —	2.050	3.91	8.09	— 3 gr. —
26 —			11.9	

II°) Sucre du sang

	Av (21 juin)	Ap. (25 juin)
Sucre libre S L	3.10	1.76
Sucre protéidique SP	0.98	1.34
Sucre total ST	4.08	3.10

f) Conclusions :

1) Action sur la glycosurie : Chez Mme D..., qui depuis 4 jours est au régime limite de tolérance aux hydrates de carbone et maintenue ainsi aglycosurique, le dosage journalier du sucre nous montre

que la glycosurie qui était montée de 4 gr. 13 à 10 gr. 7, après la prise d'hydrate de carbone (200 gr. de pain) a diminué ensuite vers 7 gr. puis paraît se stabiliser vers 4 gr. sous l'influence de l'antipyrine donnée à haute dose : 3 gr. par jour. Il y a donc eu ici une baisse en somme peu sensible de la glycosurie.

2°) *Action sur la glycémie* : Les dosages du sucre libre S. L. nous montrent une diminution de 3 gr. 10 avant le commencement de la médication (21 juin) à 1.76 (25 juin) il y a donc eu baisse sensible de la glycémie par l'influence de l'antipyrine.

OBSERVATION II

DIABÈTE SIMPLE.

Madame M... âgée de 35 ans, Salle Rayet, Hôpital Tenon. Hospitalisée le 1^{er} juin pour asthénie, amaigrissement, céphalée et troubles visuels.

a) *Antécédents héréditaires et familiaux* : Mère rhumatisante. Père décédé il y a 3 ans. Sœur morte à 27 ans de congestion pulmonaire (présentait de l'albumine et du sucre dans les urines).

b) *Antécédents personnels et histoire de la maladie*. Aucune maladie dans l'enfance, réglée à 13 ans, normalement.

Depuis 4 ans époque à laquelle elle perdit son mari à la guerre : grande fatigue asthénie. Pas d'enfants, pas de fausses couches.

Le diabète est constaté chez la malade il y a un an environ à la suite d'une forte poussée de furonculose. Mise au régime

(légumes verts et viande) pendant 25 jours, les furoncles disparaissent, de même le sucre des urines et le goût sucré dans la bouche accusé auparavant par la malade. A ce moment : ni polyphagie, ni polydipsie, ni polyurie. Se croyant guérie, elle se remet au régime ordinaire.

Depuis deux mois, amaigrissement, céphalées intenses, asthénie, les dents se gâtent.

Il y a quinze jours, nouvelle poussée de furonculose, prurit vulvaire, asthénie plus marquée et troubles de la vue : brouillard devant les yeux. (A noter que la tache qu'elle a sur la cornée remonte à 15 ans). Pas de polyphagie ni polyurie, mais polydipsie marquée, surtout la journée. Sécheresse de la bouche.

c) *Examen* : A l'examen général, malade est amaigrie, asthénie très marquée. La furonculose a cessé.

L'examen des appareils circulatoire, pulmonaire et digestif ne montre rien de particulier à signaler.

Les réflexes tendineux sont normaux.

Les pupilles réagissent normalement à la lumière et à l'accommodation.

Algies provoquées à la pression et par la station debout prolongée le long du trajet du sciatique aux deux membres inférieurs.

Tension artérielle : 12-9 (Vaquez).

Examen des urines de 24 heures le lendemain de l'hospitalisation :

Volume	1.500 cm ³
Sucre par litre.....	7 gr.
Sucre par 24 h.....	10 gr. 50
Pas d'albumine.	

d) *Evolution et recherches* :

Pendant 12 jours la malade est soumise à un régime variable uvo-végétarien et carné.

Le 12 juin, l'analyse qualitative des urines étant négative on la laisse pendant 5 jours à son régime de tolérance suivant :

Régime :

Pain	30 gr.
Pommes de terre.....	300 gr.
Viande	100 gr.
Légumes verts.....	300 gr.
Beurre	40 gr.
Café	1/4
Vin	1/4

Et le 18 juin nous commençons nos recherches.

Recherches.

Le 18 juin :

On ajoute 200 gr. de pain au régime.

Le 19 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Le 20 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Le 21 juin :

On dose le sucre des urines de la veille,

On dose le sucre du sang.

Puis on donne *antipyrine* 2 gr.

Le 22 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Puis on donne *antipyrine* 3 gr.

Le 23 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

On donne 1 gr. d'antipyrine.

Et 1 heure après la prise on dose le sucre du sang.

e) *Résultats.*

1°) *Sucre urinaire*

DATES	VOLUME	SUCRE P. LIT.	SUCRE P. 24 H.	
Urines				
du 18 juin	1.200	3.48	4.12	on ajoute 200 g. de pain
19 —	1.400	8.62	16.3	
20 —	1.450	9.89	14.25	
21 —	1.200	11.3	13.56	après 2 gr. d'antipyr. — 3 gr. —
22 au 23	1.200	16.7	20	
4 juillet		17.9		

2°) *Sucre du sang*

	Av. (21 juin)	Ap (23 juin)
S. L.	2.67	1.99
S. P.	1.03	1.39
S. T.	3.70	3.38

f) *Conclusion.*

1) *Action sur la glycosurie.* — Chez Mme M..., mise pendant cinq jours au régime limite de tolérance aux hydrates de carbone et maintenue ainsi aglycosurique le dosage journalier de sucre nous montre que la glycosurie qui était montée de 3.48 à 9.89 et 11.3 après l'absorption de 200 gr. de pain a

continué à s'élever malgré l'absorption de 2 et 3 gr. d'antipyrine. Celle-ci n'a donc pas enrayé la hausse de la glycosurie provoquée par le médicament.

2°) *Action sur la glycémie.* — Les dosages du sucre du sang indiquent une diminution de 2,67 avant le commencement du traitement (21 juin) à 1 g. 99 après (23 juin) il y a donc eu baisse de la glycémie par l'influence de l'antipyrine.

OBSERVATION III

Diabète simple

Mme P..., âgée de 61 ans. Salle Bouillaud, Hôpital Tenon.
Hospitalisée pour algies du membre inférieur gauche.

a) *Antécédents héréditaires et familiaux.*

Grands-parents : rien à signaler. Père mort de péritonite ; mère de fluxion de poitrine. Un frère mort de cancer à l'estomac ; quatre sœurs rhumatisantes (une a les doigts déformés).

b) *Antécédents personnels et histoire de la maladie.*

1) Mari n'a jamais eu de sucre.

Deux enfants : un fils tué à la guerre, une fille (bronchite).

Pas de fausses couches.

Pas de maladies antérieures à part bronchites revenant tous les hivers.

2) Depuis une dizaine d'années, algies peu accusées au niveau des articulations des membres inférieurs, sensations passagères d'engourdissement et de fourmillements dans les doigts et orteils.

Depuis cinq ans, douleurs violentes brusques et passagères obligeant la malade à s'asseoir.

Le diabète remonte à deux ans environ ; il a été reconnu par une analyse d'urine à Tenon où la malade était allée consulter pour polydipsie très marquée et présence de taches sucrées empesant son linge. Pas de troubles dentaires.

Amaigrissement depuis deux mois environ.

c) *Examen*. Très bon état général. Malade légèrement obèse. Rien à signaler de particulier. Pas de troubles trophiques.

L'examen des différents viscères ne nous fournit aucun signe objectif à part une inspiration humide et prolongée avec râles dans le tiers moyen du poumon droit. Foie et rate non augmentés de volume. Les réflexes sont conservés. Pas de signe d'Argyll, les pupilles ne réagissent que faiblement.

Pas de points douloureux le long du trajet du sciatique.

Tension : 17-10 (Pachon) aux deux membres inférieurs.

L'examen complet des urines le lendemain de son entrée donne :

Urine de 24 h. = 2 litres.

Sucre par litre. = 72,69.

Sucre par 24 h. = 145,38.

Pas d'albumine.

d) *Evolution et recherches.*

Soumise à un régime variable pendant environ 3 mois, la malade à la fin de cette période ne présentait plus de sucre dans les urines, nous l'avons laissée ainsi cinq jours à son régime de tolérance suivant.

Régime :

Beurre	30 gr.
Pain	200 gr.
Pommes de terre	200 gr.
Œufs	2

Légumes verts	300 gr.
Viande	150 gr.
Vin	1/4
Café	1/4

Et le 18 juin nous avons commencé nos recherches.

Recherches.

Le 18 juin :

On ajoute 200 grammes de pain au régime.

Le 19 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Le 20 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Le 21 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

On dose le sucre du sang.

Et on donne *antipyrine* 2 gr.

Le 22 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Et on donne *antipyrine* 3 gr.

Le 23 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Et on donne *antipyrine* 3 gr.

Le 24 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

Et on donne *antipyrine* 3 gr.

Le 25 juin :

On dose le sucre des urines de la veille.

On donne 1 gr. d'*antipyrine*.

Et 1 heure après, on dose le sucre du sang.

e) Résultats :

I° Sucre urinaire

DATES	VOLUME	SUCRE P. LIT.	SUCRE P. 24 H.	
Urines du				
18 au 19 juin	1.600	7.01	11. 2	on ajoute 200 g. de pain
19 juin	1.700	6.96	11. 8	
20 —	1.750	4.13	7. 2	
21 —	1.300	8.37	10. 9	après 2 gr. d'antipyr.
22 —	1.750	4.59	8.32	— 3 gr. —
23 —	1.700	4.59	7.65	— 3 gr. —
24 au 25	2.200	3.49	7.67	— 3 gr. —
27 juin		7. 9		

II° Sucre du sang

		Av (21 juin)	Ap. (25 juin)
	S. L.	2.41	1.59
	S. P.	0.96	1.25
	S. T.	3.37	2.83

f) Conclusions :

1°) Action sur la glycosurie. — Chez Mme P..., qui depuis 5 jours est à un régime de tolérance aux hydrates de carbone et maintenue ainsi aglycosurique, le dosage journalier du sucre montre que la glycosurie qui était restée stationnaire à 7 gr. environ malgré la prise de 200 grammes de pain ajoutée au régime, n'a diminué que faiblement à 4,59 et 3,49, sous l'influence de l'antipyrine. Donc baisse très peu sensible de la glycosurie, sous l'influence du traitement.

2°) *Action sur la glycémie.* — Les dosages du sucre libre du sang montrent une franche diminution de 2,41 avant le traitement (21 juin) à 1,59 après (25 juin), donc baisse sensible de la glycémie par la médication antipyrétique.

II^e CATÉGORIE D'OBSERVATIONS. — ETUDE DE L'ACTION DE L'ANTIPYRINE LE JOUR MÊME DE SON ABSORPTION.

Conditions d'expérience.

1°) Après les résultats précédents nous avons pensé à rechercher quelle pouvait être l'action de l'antipyrine dans d'autres conditions d'expérience. Pour étudier l'action du médicament, nous nous sommes adressés aux mêmes malades afin de donner plus de valeur à nos recherches. Nous avons étudié chez eux l'action du médicament le jour même de son absorption.

2°) Chez deux de ces malades nous avons pu effectuer nos recherches sans précautions spéciales de régime.

3°) Dans notre première observation nous avons étudié : les variations du sucre libre du sang avant le traitement antipyrétique et 1 h., 2 h. et 24 heures après, les variations du sucre urinaire avant et 24 heures après l'absorption.

4°) Dans la deuxième observation nous avons cherché simultanément les variations du sucre libre du sang et du sucre urinaire avant l'ingestion d'antipyrine et, 1 h., 2 h. et 4 h. après.

OBSERVATION I

Diabète simple

Mme D..., âgée de 60 ans. Salle Bouillaud. Hôpital Tenon.

(1^{re} malade de notre 1^{re} catégorie d'observations).

Depuis 2 jour est au régime suivant :

Régime :

Lait	500 gr.
Viande	100 gr.
Beurre	40 gr.
OEufs	4
Légumes verts.....	300 gr.
Pain	200 gr.

Le 26 juin nous avons commencé chez elle les recherches suivantes :

Recherches.

Le 26 juin :

Dosage du sucre du sang à 14 h.

Et prise de 1 gr. d'antipyrine.

Dosage du sucre du sang à 15 h. (après 1 h.).

Dosage du sucre du sang à 16 h. (après 2 h.).

Le 27 juin :

Dosage du sucre du sang à 14 h. (après 24 h.).

Dosage du sucre des urines du 26 au 27.

Le 28 juin :

Dosage du sucre des urines du 27 au 28 (le
lendemain de la prise).

Résultats :

Sang :

S. L. avant.....	2,79
S. L. 1 heure après.....	2,15
S. L. 2 heures après.....	2,52
S. L. 24 heures après.....	2,52

Urines :

Dosage avant le jour de la prise d'anti- tipyrine (24 h. avant).....	7,9
Dosage du jour de la prise d'anti- pyrine	11,9
Dosage du lendemain de la prise....	11,4

Conclusions :

1°) *Action sur la glycosurie.* — Le dosage du sucre des urines le jour même et le lendemain de l'absorption d'antipyrine indique les deux chiffres respectifs de 11,9 et 11,4, donc aucune action sur la glycosurie par l'absorption de 1 gramme d'antipyrine.

2°) *Action sur la glycémie.* — Les dosages du sucre libre du sang faits 1 h., 2 h., et 24 heures après

l'absorption du médicament indiquent que le taux du sucre est passé de 2.79 à 2,15, pour remonter ensuite et se stabiliser à 2.52, donc baisse passagère de la glycémie après l'absorption de 1 gr. d'antipyrine.

OBSERVATION II

Diabète simple

Mme P..., âgée de 61 ans. Salle Bouillaud. Hôpital Tenon.

(3^e malade de notre 1^{re} catégorie d'expériences).

Depuis 2 jours est au régime suivant :

Régime :

Riz	50 gr.
Beurre	30 gr.
Pain	200 gr.
Pommes de terre.....	200 gr.
Œufs	3
Légumes verts	300 gr.
Viande	150 gr.
Vin	1/4
Café	1/4

Le 4 juillet nous avons effectué chez elle les recherches suivantes:

Recherches :

Le 4 juillet :

La malade a mangé à 11 h. du matin.

A 14 h., prise du sang, prélèvement simultané d'urine et ingestion de 1 gr. d'antipyrine.

A 15 h., prise de sang et prélèvement d'urine (1 heure après).

A 16 h., prise de sang et prélèvement d'urine (2 heures après).

A 18 h., prise de sang et prélèvement d'urine (4 heures après).

Résultats :

	SANG S. L.	URINES
Avant ingestion de 1 gr. d'Antipyr.	2.68	17.9
1 heure après	2.89	7.88
2 heures après	2.52	6.30
4 heures après	2.02	3.7
24 heures après	2.64	8.9

Conclusions :

1) *Action sur la glycosurie.* Celle-ci a diminué progressivement de 17.9 à 3.7, donc baisse très franche mais temporaire de la glycosurie le jour même de l'absorption d'antipyrine.

2) *Action sur la glycémie ;* augmentation d'abord de 2.68 à 2.89, puis diminution progressive de 2.89 à 2.02, donc baisse de la glycémie le jour même de l'absorption d'antipyrine ; remontée le lendemain à 2.64.

III. EXPÉRIENCE FAITE *in vivo* SUR UN CHIEN OU NOUS AVONS ÉTUDIÉ LES VARIATIONS DE LA GLYCÉMIE AVANT ET APRÈS L'ABSORPTION DE L'ANTIPYRINE.

Conditions d'expérience :

1) Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier chez un chien normal, soumis à un régime connu, quelles seraient les variations de la teneur du sang en sucre avant et après l'absorption d'antipyrine.

2) Le sucre du sang a été dosé le 17 janvier avant la prise d'antipyrine et le 25 janvier à la même heure. Entre temps on a donné deux grammes d'antipyrine par jour.

Expérience :

Chien B..., poids 17 kgs.

Le 17 janvier :

Prise de sang (à jeun).

Mise au régime suivant :

300 gr. de pain + soupe.

50 gr. de viande.

Absorption de 2 gr. d'antipyrine enrobé dans
une boulette de viande, ceci tous les jours
jusqu'au 21 janvier.

Le 21 janvier :

Prise de sang (à jeun) à la même heure.

Résultats :

	Avant (17 janvier)	Après (21 janvier)
S. L.	1.54	1.59
S. P.	1.31	0.93
S. T.	2.85	2.52

Conclusion :

Action sur le sucre du sang. — Celui-ci est passé de 1 gr. 54 à 1 gr. 59 il n'y a donc aucune diminution de la glycémie provoquée par l'absorption d'antipyrine.

IV

Résultats

1^{re} *Catégorie d'expériences.* — Action de l'antipyrine sur la glycosurie et la glycémie après plusieurs jours de traitement.

1^{re} observation :

Baisse à peine sensible de la glycosurie.

Baisse sensible de la glycémie à la fin de la période de traitement.

2^e observation :

L'antipyrine n'enraye pas la hausse de la glycosurie.

Baisse de la glycémie à la fin de la période de traitement.

3^e observation :

Baisse très légère de la glycosurie.

Baisse très sensible de la glycémie.

(Action temporaire sur la glycémie et la glycosurie).

II^e catégorie d'expériences. — Action de l'antipyrine sur la glycosurie et la glycémie le jour même de l'absorption.

1^{re} observation :

Aucune action sur la glycosurie.
Baisse passagère de la glycémie.

2^e observation :

Diminution franche de la glycosurie.
Diminution de la glycémie.
(Action temporaire sur la glycémie et la glycosurie).

III^e Expérience sur le chien normal. — Action de l'antipyrine sur la glycémie après plusieurs jours d'absorption du médicament :

Aucune diminution de la glycémie sous l'influence de l'antipyrine.

Conclusions

1) L'étude de l'action de l'antipyrine chez les diabétiques exige une technique de recherches absolument rigoureuse comme toute recherche chez les diabétiques. Le malade doit être mis à un régime absolument fixe. Nous notions l'état de la glycosurie durant plusieurs jours avant l'emploi du médicament, pendant et enfin quelques jours après.

2) L'antipyrine détermine une baisse inconstante et toute passagère de la glycosurie.

3) Au point de vue de la glycémie : baisse nette mais également toute temporaire.

4) L'antipyrine pour produire un effet persistant, devrait être donnée d'une façon prolongée.

5) L'emploi d'un tel médicament administré d'une façon constante constitue un danger pour le malade (albuminurie).

6) L'antipyrine ne constitue donc pas un médicament curateur du diabète ; il influence temporairement la glycosurie. On pourrait tout au plus l'uti-

liser dans les cas où on recherche une baisse temporaire de la glycosurie, mais il ne constitue pas un traitement de fond du diabète.

Vu, le Doyen,

ROGER.

Vu, le Président,

CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

VI

Bibliographie

- BOUCHARDAT. — Du diabète sucré. Son traitement, Paris, 1883.
- DE DOMINICIS. — L'antipirina... nella cura del diabete zuccherino. — *Terap. med.*, Roma, 1890, p. 229-233.
- DEMAREST FRED. K. — Antipyrina for diabetes. — « *The journal of the american medical association* ». — 1892, p. 788.
- DIEULAFOY. — Manuel de Pathologie interne. — Paris, 1904, p. 670.
- DUJARDIN-BRISAC. — Thérapeutique du diabète sucré, Paris, 1894, p. 85.
- DUJARDIN-BEAUNETZ. — Intoxication par l'Antipyrine. — (*Bulletins et Mémoires de l'académie de Médecine*. — Paris 14 février 1888.
- id. — L'Antipyrine dans la Polyurie et le Diabète sucré. — (*Bulletin et Mémoires de l'académie de Médecine*. — Paris 11 avril 1888, p. 62.
- id. — Supplément au Dictionnaire de Thérapeutique. — Article Antipyrine, Paris, 1895, p. 32.
- ELOY C. — Des indications et du mode d'administration de l'antipyrine chez les diabétiques. — *Gaz. hebdomadaire de médecine*, Paris, 1889, p. 363-366.

- ELLIOT, R. JOSLIN (de Philadelphie). — The Treatment of Diabetes Mellitus, 1916, p. 306.
- GERMAIN SÉE. — L'Antipyrine dans le Traitement du Diabète. (*Pli cacheté déposé le 20 décembre 1887 à l'académie de Médecine*). — *Presse Médicale*, 6 août 1924, p. 1326.
- id. — Intoxication par l'Antipyrine. — *Bulletin de l'académie de Médecine*, 14 février 1888.
- id. et GLEY. — Recherches sur le diabète expérimental. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*, 14 janvier 1889, p. 84.
- id. Action thérapeutique de l'antipyrine dans la Glycosurie. *Bulletins de l'Académie de Médecine* des 9 avril 14 Mai, 21 Mai, 28 Mai et 4 juin 1889.
- GÖNNER, de Zurich. — 1^{re} observation en date de l'emploi de l'antipyrine dans le diabète. — *Correspondenz-Blatt für Schweizer Aertze*, octobre 1887, p. 604.
- HEHIR P. — Antipyrin as compared with Codeia in diabetes mellitus. — *Indian M. Rec.*, Calcutta, 1893, p. 274.
- HEZEL OTTO, de Wiesbaden. — Die Zuckerkrankheit und ihrer Behandlung, Leipsig, p. 283.
- HUCHARD. — L'antipyrine dans la polyurie et le diabète sucré. — *Bulletins et Mémoires de la Société de Thérapeutique*, du 11 avril 1888, p. 62.
- KINAKAWA, de Tokio. — *Archives de Virchow*, t. CXIII.
- LABBÉ MARCEL. — Le diabète sucré, 1920, p. 261.
- LÉPINE et PORTERET. — Le diabète sucré. Expériences sur l'action antiglycogénique de l'antipyrine. — *Comptes rendus de l'Académie des sciences* du 3 avril 1888 et 13 août 1888.
- LÉPINE. — De l'action de quelques antipyrétiques sur la consommation des substances hydrocarbonnées. — *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, du 1^{er} janvier 1889.
- id. Le diabète sucré. Traitement médicamenteux, p. 679.

- LOEPER. — L'adjonction de la formine à l'antipyrine dans le traitement du diabète. — *Progrès Médical*, Paris, 1923, p. 229.
- LORAND, de Berlin. — Die rationelle Behandlung der Zuckerkrankheit, Berlin, 1909.
- LUNGWITZ HANS, de Berlin. — Über die Grundlagen der Zuckerkrankheit und ihrer Behandlung, Berlin, p. 162.
- MANQUAT (A). — Traité élémentaire de thérapeutique, Paris, 1921, p. 413.
- MOURIQUAND. — Maladies de la nutrition. Collection Sergent, Paris, 1922, p. 297.
- PANAS. — Action thérapeutique de l'antipyrine dans la glycosurie. — *Bulletins de l'Académie de Médecine*, Paris, 1889, tome XXI, p. 503.
- POUSSON. — Traitement du diabète par l'antipyrine. — *Mémoires et Bulletins de la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*, 1892, p. 346.
- RANDOIN-FANDARD (Mlle). — Sucre libre et protéidique du sang. — Thèse de la Faculté des sciences, Paris, 1918.
- RATHERY. — Le diabète sucré. — Bibliothèque des connaissances médicales françaises, Paris, 1922, p. 275.
- id. Doit-on prescrire des médicaments aux diabétiques ? — Article de la revue : *La Médecine*, Paris, juillet, 1924.
- RIGGS. — On the treatment of diabetes mellitus. — *The journal of the american medical association*, 1892, 28 mai, p. 674.
- ROBIN (ALBERT). — L'antipyrine. Son action sur la nutrition, ses indications générales. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 6 décembre 1887.
- id. Action thérapeutique de l'antipyrine dans la glycosurie. — *Bulletins de l'Académie de Médecine*, du 9 avril, 14 mai, 21 mai, 28 mai et 4 juin 1889.

- id. Action thérapeutique de l'antipyrine dans la glycosurie. — *Gazette médicale de Paris*, 13 avril 1889, tome VI, p. 169.
- id. Traité de thérapeutique pratique, Paris, 1913, p. 71.
- ROUDOT E. — Notions et historique sur l'antipyrine. Leçon, Bordeaux, 1892.
- VISALLI P. — Azione terapeutica dell' antipyrina del diabete mellito. — *Incurabili*, Napoli, 1892, p. 676.
- VOLKOFF M., de St-Pétersbourg. — De l'influence des antipyrétiques sur l'évolution du diabète sucré. — *Bulletin général de thérapeutique médicale et chirurgicale*, tome 115, p. 375, Paris, 1888.